

Review

## Uso de nutracéuticos en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca

Dr+Vet by Böhmen Pharma

### Introducción

La queratoconjuntivitis seca (KCS), también conocida como síndrome del ojo seco, es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan un papel etiológico. Según un estudio reciente realizado por la BSAVA (British Small Animal Veterinary Association), la prevalencia de la KCS en perros es del 0,4% (1). La KCS puede producirse debido a una producción reducida de la porción acuosa de la película lagrimal (deficiencia cuantitativa) y/o a una evaporación excesiva de la película lagrimal (deficiencia cualitativa). Ambos fenómenos hacen que la función protectora de la película lagrimal sea deficiente. La KCS afecta principalmente a las estructuras de la córnea y la conjuntiva. Entre las causas de la KCS en animales se encuentran la predisposición racial, el hipotiroidismo, los medicamentos (atropina, sulfonamidas), la extirpación quirúrgica de la glándula del tercer párpado, el moquillo y, principalmente, los factores autoinmunes (2).

Se pueden identificar varios tipos diferentes de KCS en función de la capa de la película lagrimal que esté afectada, aunque en cualquiera de ellos, el mecanismo patológico clave de la patología será la hiperosmolaridad lagrimal, que dañará la superficie ocular provocando un proceso inflamatorio.

Cuando existe una reducción en la producción del componente acuoso de la película lagrimal en condiciones normales de evaporación, se tratará de una KCS cuantitativa. Si hay una evaporación excesiva de la lágrima en presencia de una glándula lagrimal funcional, hablaremos de KCS cualitativa (3).

En cualquier caso, en muchas ocasiones en las que existe una disfunción de las glándulas lagrimales con disminución de la secreción lagrimal, encontraremos en estos pacientes una forma híbrida en la que habrá deficiencia cualitativa de la lágrima y un aumento de la evaporación (3). En los animales de compañía, la forma cualitativa puede observarse en cualquier raza, aunque será más frecuente en animales

braquiocefálicos con lagofthalmos (incapacidad para cerrar completamente uno o ambos párpados) o en animales de compañía en los que, debido a una deficiencia en la capa lipídica de la película lagrimal, se produce una mayor pérdida por evaporación (4). Las principales causas que se han asociado tanto en animales de compañía como en humanos para la forma cualitativa de la enfermedad són: disfunciones en las glándulas de meibomio como consecuencia de blefaritis marginal, blefaroconjuntivitis, meibomianitis y enfermedades dermatológicas (5).

Aunque es relativamente frecuente, la KCS cualitativa suele pasar desapercibida en las clínicas generales porque los resultados del test de schirmer (STT) suelen estar dentro de los valores normales y las pruebas recomendadas para su diagnóstico como el tear break-up time (TBUT) o el OSA-VET® (analizador veterinario de superficie ocular) (6), son menos utilizados en centros no especializados. Por ello, muchos pacientes que padecen esta variante de la enfermedad no reciben un tratamiento

adecuado y eficaz, empeorando sus síntomas y su calidad de vida.

Las terapias actuales para la KCS se basan en tratamientos inmunosupresores basados en ciclosporina A, glucocorticoides, tacrolimus y lágrimas artificiales para recuperar una lubricación ocular adecuada (7).

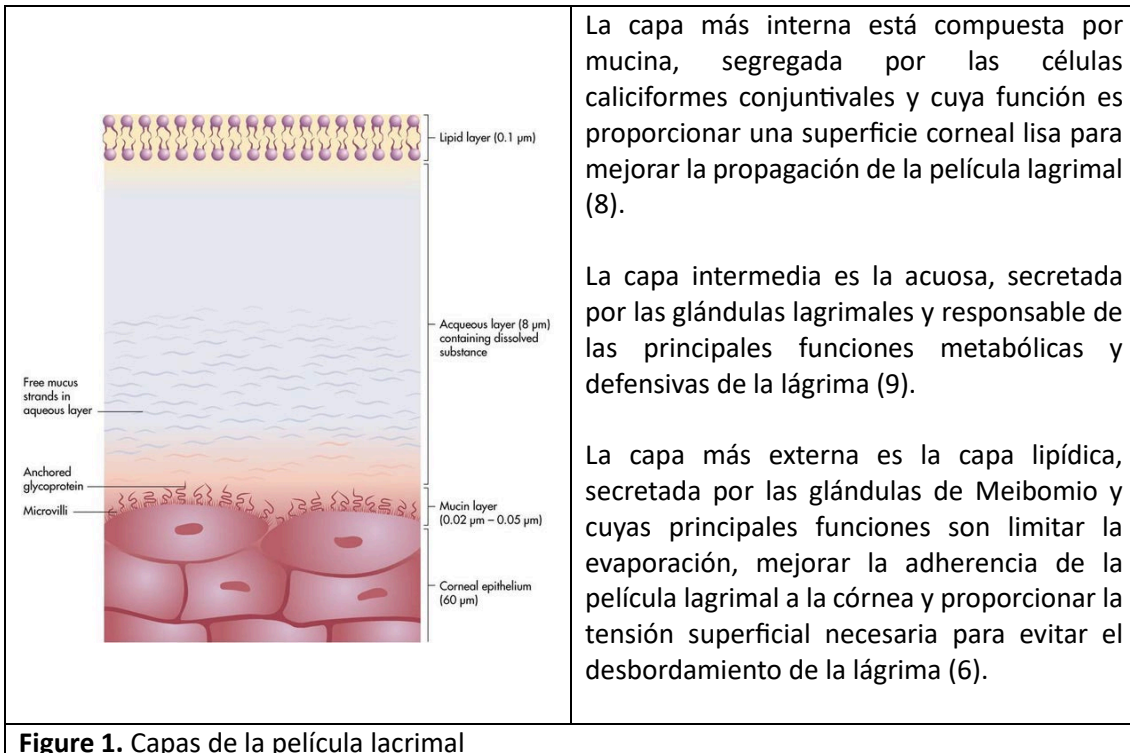
En esta revisión bibliográfica, nos centramos en los diferentes ingredientes que podrían ayudar a mejorar la sintomatología del KCS

y que están incluidos en nuestro producto **Lacrimalis+**.

### La película lagrimal

La película lagrimal proporciona lubricación e hidratación a la superficie ocular. Es una fuente de oxígeno, inmunoglobulinas, lisozimas, lactoferrina y defensas.

La película lagrimal de los mamíferos se compone de tres capas (Figura 1):



**Figure 1.** Capas de la película lagrimal

### Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega, una familia de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (PUFA), abarcan principalmente tres subtipos: los ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9. Entre ellos, los omega-3 y omega-6 son PUFA esenciales que el organismo de los mamíferos no puede sintetizar. Existen tres tipos de ácidos grasos omega-3: el ácido alfa-linoleico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). En la familia de los omega-6, el ácido linoléico es un miembro principal (10).

El ALA se metaboliza en EPA y DHA, mientras que el ácido linoleico forma ácido araquidónico al metabolizarse. Como el araquidónico es un precursor de la formación de mediadores proinflamatorios, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, el ácido linoleico interviene en la activación de las respuestas inflamatorias del organismo. En cambio, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 poseen propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antiarrítmicas y antiangiogénicas (10).

Dado que la capacidad de los mamíferos para biosintetizar PUFAs omega-3 de novo es limitada, su composición tisular es

modificable mediante la ingesta de DHA y EPA a través de la dieta o de suplementos. El aceite de pescado de aguas frías (salmón, atún, arenque, etc.) es una fuente importante de omega-3 (11).

Diversos estudios descubrieron que el ALA disminuye significativamente los niveles de varios mediadores inflamatorios, concretamente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), además de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), la IL-1b y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). También restituyen las fisiologías alteradas de varias enzimas antioxidantes (12).

El EPA posee propiedades antiinflamatorias debido a su capacidad para afectar a las vías de señalización intracelular y, posteriormente, a la expresión génica de varios mediadores inflamatorios implicados durante una respuesta inflamatoria. Esto ocurre principalmente a través de la inhibición de NF- $\kappa$ B inducida por el EPA, inhibiendo posteriormente la expresión de citoquinas proinflamatorias (13).

El DHA está más relacionado con sus propiedades antioxidantes y participa en varios procesos cognitivos, al tiempo que está vinculado a la correcta señalización entre neuronas. El DHA tiene una importante función antiinflamatoria en los sistemas neuronales y en la formación, desarrollo y funcionamiento del cerebro y la retina (2).

La acción antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3 sobre las glándulas de Meibomio se produce a través de 2 vías (14):

- Bloqueando la expresión génica de citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral-alfa, interleucinas, enzimas degradadoras de proteoglicanos y ciclooxigenasa-2.
- Mediante la producción de factores antiinflamatorios (por ejemplo, prostaglandina E3 y leucotrieno B5).

There are a lot of studies that proved the efficacy of EPA and DHA fatty acids in the management of KCS in humans, and a few in veterinary medicine (14–19). We want to emphasize about three of them:

Haleh Kangari et al. (14) realizaron un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego para evaluar el efecto de los ácidos grasos omega-3 orales sobre el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT), la puntuación de schirmer (STT) y el índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI). Este estudio demostró que el consumo oral de ácidos grasos omega-3 (dos veces al día durante un mes) se asociaba a una disminución de la tasa de evaporación lagrimal, una mejora de los síntomas del ojo seco y un aumento de la secreción lagrimal.

En el estudio realizado por Danielle Alves et al. (2), estudiaron el efecto de la suplementación con omega-3 en perros con KCS. Tenían tres grupos de tratamiento: sólo acrolimus tópico, tacrolimus + suplementación oral de omega-3 y tacrolimus + suplementación oral de omega-3 + antioxidantes (vitamina C, E y selenio) durante 6 meses. En este estudio analizaron los resultados del STT, citología conjuntival, TBUT y test de lisamina verde. Las conclusiones de este estudio fueron que el consume vía oral de omega-3 (EPA y DHA) mejoró los signos clínicos del KCS, aumentando los valores de STT y TBUT y promoviendo la resolución de las úlceras corneales. Comprobaron que los mejores resultados del estudio correspondieron al grupo con tratamiento de tacrolimus + omega-3.

Existe otro estudio, realizado por Simona Destefanis et al. (7), con dos grupos de pacientes con KCS, ambos tratados con terapia inmunosupresora estándar. El grupo de control fue alimentado con una dieta estándar y el grupo de tratamiento con una dieta nutracéutica. La dieta nutracéutica utilizada en esta evaluación clínica consistió en una fórmula comercial mixta a base de proteínas de pescado, hidratos de carbono de arroz, *Cucumis melo*, *Ascophyllum*

*nodosum, Astaxantina, Aloe vera, Carica papaya, Punica granatum, Camellia sinensis, Polygonum cuspidatum, Curcuma longa, Piper nigrum*, zinc y omega 3/6. Los autores concluyeron que el enfoque nutracéutico parece aumentar significativamente la producción de lágrimas y mejorar clínicamente el estado de inflamación conjuntival, así como la queratinización de la córnea. Llegaron a la conclusión de que la suplementación nutracéutica parece aumentar significativamente la producción de lágrimas del ojo y mejorar clínicamente el estado de inflamación conjuntival, así como la queratinización corneal, la densidad de pigmento corneal y la secreción de moco en perros con KCS crónica que responden mal o no responden al tratamiento inmunosupresor.

### **Lactoferrina**

La lactoferrina (LF) es una proteína fijadora de hierro de la familia de la transferrina a la que se atribuyen numerosas funciones. Se encuentra en la mayoría de las secreciones exocrinas (lágrimas y otras) y en los gránulos secundarios de los neutrófilos. Los informes sobre la actividad antimicrobiana y antiinflamatoria de la lactoferrina identificaron su importancia en la defensa del huésped contra la infección y la inflamación extrema (14).

La lactoferrina regula la producción de citocinas inflamatorias de forma similar a otras citocinas antiinflamatorias, suprimiendo la inflamación al interactuar con los macrófagos y frenar la producción de citocinas inflamatorias por las células (15). Se sabe que la lactoferrina suprime la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 en células mononucleares humanas (in vitro) (16) y mejorar la producción de IL-10 e IL-4 (in vivo) (17).

Los niveles de LF en las lágrimas son un indicador de la función secretora lagrimal. Se ha observado que la concentración de LF en las lágrimas disminuye en los pacientes

con ojo seco. La secreción lagrimal disminuye gradualmente con la edad así como la concentración de LF en lagrime, por lo tanto, es razonable concluir que la disminución de LF tiene alguna relación con la función de la glándula lagrimal (18).

Dogru et al. demostró que la administración oral de LF durante 1 mes mejoraba la estabilidad de la lágrima y el estado del epitelio de la superficie ocular en pacientes humanos con ojo seco y síndrome de Sjogren (una alteración severa de las glándulas lagrimales) (19).

Un estudio realizado por Kawashima M et al. (20) reveló una correlación entre la función secretora de la glándula lagrimal y la enfermedad del ojo seco inducida por la edad en ratas, que puede tener su origen en el estrés oxidativo. En otro estudio (18), investigaron si la LF administrada por vía oral es eficaz para prevenir la disfunción lagrimal y si este efecto está relacionado con las propiedades antioxidantes de la LF, concluyendo que la LF ingerida oralmente parecía proporcionar una alternativa de tratamiento eficaz para mejorar la secreción lagrimal en ratones envejecidos, ya que aumentó la producción y la estabilidad de las lágrimas en ratones.

Los receptores de LF están presentes en los tejidos nerviosos humanos y aumentan con el daño neural. Se ha observado que la administración de LF bovina estimula la secreción del factor de crecimiento nervioso y ayuda a la cicatrización neural en ratones (21).

En resumen, la LF puede atenuar el daño por estrés oxidativo y suprimir los mediadores inflamatorios en las glándulas lagrimales, así como preservar su función. Aunque los mecanismos exactos siguen sin estar claros, se cree que el efecto de la LF sobre la secreción lagrimal es una combinación de su impacto directo sobre las glándulas lagrimales y la mejora general del metabolismo corporal. Así pues, el uso de LF

como suplemento nutricional puede ser una alternativa de tratamiento novedosa y segura para los pacientes con síndrome de ojo seco (18).

### **Vitaminas (C, E)**

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, es una importante vitamina hidrosoluble. La vitamina C está disponible en muchas formas, hay poca bibliografía científica que demuestre que una forma se absorba mejor o tenga más actividad que otra. La mayoría de las investigaciones experimentales y clínicas utilizan ácido ascórbico o ascorbato sódico (28).

La vitamina C también es un antioxidante muy eficaz que protege las moléculas esenciales del organismo, como las proteínas, los lípidos, los hidratos de carbono, el ADN y el ARN, de los daños provocados por los radicales libres y las especies reactivas del oxígeno que pueden generarse durante el metabolismo normal (29).

El ojo tiene una tasa metabólica especialmente alta, por lo que necesita protección antioxidante adicional. Las concentraciones plasmáticas de vitamina C, un indicador de la ingesta, están relacionadas con los niveles en el tejido ocular (30). En el ojo, la vitamina C también puede ser capaz de regenerar otros antioxidantes, como la vitamina E (31).

La vitamina E es un antioxidante liposoluble que existe en cuatro formas comunes en la naturaleza:  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol y  $\gamma$ -tocoferol (32). El  $\alpha$ -tocoferol es la forma de vitamina E que se mantiene activamente en el cuerpo humano y también la principal forma en la sangre y los tejidos (33).

La principal función del  $\alpha$ -tocoferol es antioxidante. El  $\alpha$ -tocoferol ataca a los radicales libres para neutralizarlos. Cuando una molécula de  $\alpha$ -tocoferol neutraliza un radical libre, se altera de tal forma que

pierde su capacidad antioxidante. Sin embargo, otros antioxidantes, como la vitamina C, son capaces de regenerar la capacidad antioxidante del  $\alpha$ -tocoferol. Otras funciones del  $\alpha$ -tocoferol que serían beneficiosas para la salud ocular incluyen los efectos sobre la expresión y las actividades de moléculas y enzimas en las células inmunitarias e inflamatorias (29).

El aumento de los niveles de vitamina E en la dieta se ha correlacionado con un aumento de las concentraciones en la retina y el ojo (32).

### **Minerales (Zn, Cu)**

El zinc es un micronutriente esencial para todos los organismos, imprescindible para los procesos celulares normales y para el metabolismo. El ojo tiene un contenido inusualmente alto de zinc, concentrándose la mayor cantidad en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), seguido de la retina. Hay zinc en los demás tejidos oculares, en el siguiente orden (descendente) de contenido: el cuerpo ciliar, el iris, el nervio óptico, la esclerótica, la córnea y el cristalino (22).

El zinc desempeña un papel clave en procesos celulares fundamentales como la síntesis del ADN, la transcripción del ARN, la división y activación celular, así como en la prevención de la apoptosis celular. Así pues, una carencia de zinc puede afectar negativamente a las funciones normales de la retina y el ojo (23,24).

El cobre es un oligoelemento esencial con la capacidad específica de aceptar y donar electrones con facilidad, por lo que desempeña un papel importante en la oxidación-reducción y la eliminación de radicales libres. El cobre se añade a varias fórmulas multivitamínicas debido a su estrecha relación con los niveles de zinc; una ingesta elevada de zinc puede causar anemia por deficiencia de cobre (27).

### **Suplementos multivitamínicos en la dieta**

Existen algunos estudios con suplementos multivitamínicos.

Motoko K. et al. (39) realizaron un estudio preliminar en un modelo de rata y un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en seres humanos, en los que examinaron el efecto de un suplemento dietético que contenía aceite de pescado, lactoferrina, zinc, vitamina C, luteína, vitamina E, ácido g-aminobutanoico y *Enterococcus faecium* sobre el ojo seco. En el estudio con ratas, comprobaron que los componentes del suplemento mixto suprimían la disminución de la producción de lágrimas de forma dependiente de la dosis. El suplemento dietético combinado de este estudio se diseñó para reducir el estrés oxidativo. Las vitaminas C y E, el zinc, la luteína y el EPA/DHA fueron los principales componentes del suplemento en este

estudio y probablemente actúen como agentes antioxidantes y antiinflamatorios. (39,40).

Paco Simó y Maria Simó, del Instituto Veterinario Oftalmológico (IVO) de Barcelona, han realizado una comparativa de 10 casos de perros con ojo seco evaporativo(41), utilizando Lacrimalis+ con lubricantes y humectantes oculares. Informaron de una mejora en los resultados de la CIC, en el grado de Interferometría, un aumento de 1 segundo tanto en NIBUT como en TBUT y una ligera reducción en la producción de lágrima según lo indicado por STT y meniscometría. Concluyendo que la adición de un suplemento multivitamínico + omega-3 + lactoferrina además del tratamiento convencional podría ayudar a mejorar los síntomas clínicos del KCS en perros. Para leer el documento completo: [click aquí](#).



## **Bibliography**

1. Silva DA, Nai GA, Giuffrida R, Sgrignoli MR, Santos DR ds, Donadão IV, et al. Oral omega 3 in different proportions of EPA, DHA, and antioxidants as adjuvant in treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. Arq Bras Oftalmol. 2018 Sep 1;81(5):421–8.
2. O'Neill DG, Brodbelt DC, Keddy A, Church DB, Sanchez RF. Keratoconjunctivitis sicca in dogs under primary veterinary care in the UK: an epidemiological study. Journal of Small Animal Practice. 2021 Aug 1;62(8):636–45.
3. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):438–510.

4. Williams DL. Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2008 Mar;38(2):251–68.
5. Ofri R, Orgad K, Kass PH, Dikstein S. Canine meibometry: Establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. *Veterinary Journal*. 2007 Nov;174(3):536–40.
6. LJ Best DHDW. Diagnosis & Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs. *Today's Veterinary Practice*. 2014;(July/August 2014).
7. Destefanis S, Giretto D, Muscolo MC, Di Cerbo A, Guidetti G, Canello S, et al. Clinical evaluation of a nutraceutical diet as an adjuvant to pharmacological treatment in dogs affected by Keratoconjunctivitis sicca. *BMC Vet Res*. 2016;12(1).
8. SJ Hicks et al. Biochemical analysis of ocular surface mucin abnormalities in dry eye: the canine model. 1998. 709–718 p.
9. LC Helper. The effect of lacrimal gland removal on the conjunctiva and cornea of the dog. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* . 1970;157:72–5.
10. Behl T, Kotwani A. Omega-3 fatty acids in prevention of diabetic retinopathy. Vol. 69, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 946–54.
11. Fetterman JW, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009 Jul 1;66(13):1169–79.
12. Shen J hui, Ma Q, Shen S rong, Xu GT, Das UN. Effect of  $\alpha$ -linolenic acid on streptozotocin-induced diabetic retinopathy indices in vivo. *Arch Med Res*. 2013 Oct;44(7):514–20.
13. Calder PC. Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):284–9.
14. Kanwar JR, Roy K, Patel Y, Zhou SF, Singh MR, Singh D, et al. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions. Vol. 20, *Molecules*. MDPI AG; 2015. p. 9703–31.
15. Crouch SP, Slater KJ, Fletcher J. Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood*. 1992 Jul 1;80(1):235–40.
16. Håversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol*. 2002 Dec;220(2):83–95.
17. Sugiyama A, Sato A, Shimizu H, Ando K, Takeuchi T. PEGylated lactoferrin enhances its hepatoprotective effects on acute liver injury induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in rats. *J Vet Med Sci*. 2010 Feb;72(2):173–80.
18. Kawashima M, Kawakita T, Inaba T, Okada N, Ito M, Shimmura S, et al. Dietary lactoferrin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction in mice. *PLoS One*. 2012 Mar 27;7(3).
19. Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Goto E, Saiki M, Shimazaki J, et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2366–7.

20. Kawashima M, Kawakita T, Okada N, Ogawa Y, Murat D, Nakamura S, et al. Calorie restriction: A new therapeutic intervention for age-related dry eye disease in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Jul;397(4):724–8.
21. Brock JH. The physiology of lactoferrin. *Biochem Cell Biol.* 2002;80(1):1–6.
22. Gilbert R, Peto T, Lengyel I, Emri E. Zinc Nutrition and Inflammation in the Aging Retina. Vol. 63, *Molecular Nutrition and Food Research.* Wiley-VCH Verlag; 2019.
23. Fraker PJ. Roles for cell death in zinc deficiency. *J Nutr.* 2005 Mar;135(3):359–62.
24. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr.* 2007 May;137(5):1345–9.
25. Wong P, Markey M, Rapp CM, Darrow RM, Ziesel A, Organisciak DT. Enhancing the efficacy of AREDS antioxidants in light-induced retinal degeneration. *Mol Vis.* 2017;23:718–39.
26. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, et al. Long-term effects of vitamins C and E,  $\beta$ -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology.* 2013 Aug;120(8):1604-11.e4.
27. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, Giardina E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. Vol. 34, *Nutrition Research.* 2014. p. 95–105.
28. Gregory JF. Ascorbic acid bioavailability in foods and supplements. *Nutr Rev.* 1993 Oct;51(10):301–3.
29. Rasmussen HM, Johnson EJ. Nutrients for the aging eye. *Clin Interv Aging.* 2013;8:741–8.
30. Taylor A, Jacques PF, Nowell T, Perrone G, Blumberg J, Handelman G, et al. Vitamin C in human and guinea pig aqueous, lens and plasma in relation to intake. *Curr Eye Res.* 1997 Sep;16(9):857–64.
31. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jun;69(6):1086–107.
32. Olson JH, Erie JC, Bakri SJ. Nutritional supplementation and age-related macular degeneration. Vol. 26, *Seminars in Ophthalmology.* 2011. p. 131–6.
33. Traber MG. Utilization of vitamin E. *Biofactors.* 1999;10(2–3):115–20.
34. Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K. Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and *Enterococcus faecium* WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *Ocular Surface.* 2016 Apr 1;14(2):255–63.
35. Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Noda K, Imamura Y, Kobayashi S, et al. Neuroprotective Effect of an Antioxidant, Lutein, during Retinal Inflammation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2009 Mar 1;50(3):1433.